

File 351:Derwent WPI 1963-2006/UD=200677  
(c) 2006 The Thomson Corporation

Set	Items	Description
?	s	pn=su 938559
	S1	1 PN=SU 938559
?	t	sl/ab/1

**BEST AVAILABLE COPY**

1/AB/1

DIALOG(R) File 351: (c) 2006 The Thomson Corporation. All rts. reserv.

**Alerting Abstract SU A1**

S-derivs. of 5-amino-6-mercaptopyrimidine of formula (I) are new. In (I), R = methoxy or dimethylamino group.

(I) are obtd. by reacting the corresp. 5-amino-6-mercaptopyrimidine deriv. (III) with 4-benzylpiperazine-5-nitro-6-chlorpyrimidine (IV) in lower alcohol, in the presence of equimolar amount of alkali, at room temp. (I) have m.pt. of 155-171 deg. and represent stable yellow crystals weakly soluble in alcohols, benzene, toluene, ethyl acetate and acetone, insol. in water.

USE/ADVANTAGE - In medicine. (I) have higher antitumour and cytostatic activities than the known derivs. of formula (II) where R is methoxy and R' is dimethylamino group or both are methoxy.

?



СОЮЗ СОВЕТСКИХ  
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ РЕСПУБЛИК

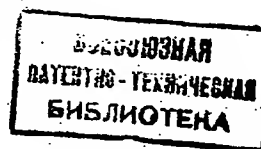
ГОСУДАРСТВЕННОЕ ПАТЕНТНОЕ  
ВЕДОМСТВО СССР (ГОСПАТЕНТ СССР)

# ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

К АВТОРСКОМУ СВИДЕТЕЛЬСТВУ

(19) **SU** (11) **938559 A1**

(51) **5 C 07 D 403/14, C 07 D 239/56,  
C 07 D 239/47, C 07 D 239/30,  
A 61 K 31/505**



1

(21) 3216173/04

(22) 12.12.80

(46) 30.11.93 Бюл. № 43-44

(71) Всесоюзный научно-исследовательский хими-  
ко-фармацевтический институт им. Серго Орджони-  
кидзе

(72) Соколова А.С.; Ершова Ю.А.; Рябоконь Н.А.; Чер-

2

нов В.А.; Немерюк М.Л.; Травень Н.И.; Арутюнян Т.Г.;  
Сафонова Т.С.

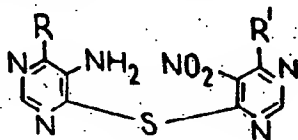
(54) **S-ПРОИЗВОДНЫЕ 5-АМИНО-6-МЕР-  
КАПТОПИРИМИДИНА, ОБЛАДАЮЩИЕ ПРО-  
ТИВООПУХОЛЕВЫМ И ЦИТОСТАТИЧЕСКИМ  
ДЕЙСТВИЕМ**

(57)

(19) **SU** (11) **938559 A1**

Изобретение относится к синтезу новых соединений s-производных 5-амино-6-меркаптопиримидина, обладающих противоопухолевым и цитостатическим действием, которые могут найти применение в медицине.

Наиболее близкими структурными аналогами этих соединения являются производные 5-амино-6-меркаптопиримидина общей формулы

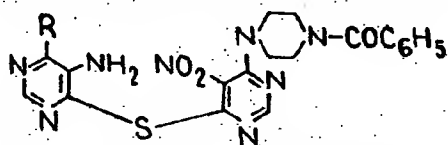


где R означает метокси-, R<sup>1</sup>-диметиламиногруппу (А) или R и R<sup>1</sup> каждый означает метоксигруппу (Б).

При изучении биологических свойств этих соединений, установлено, что они проявляют относительно слабое цитостатическое действие и не обладают противоопухолевыми свойствами.

Цель изобретения - расширение арсенала средств воздействия на живой организм, обладающих улучшенными, а также новыми биологическими свойствами, а именно цитостатическим и противоопухолевым действием соответственно.

Поставленная цель достигается описываемыми s-производными 5-амино-6-меркаптопиримидина общей формулы 1



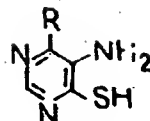
где R означает метоксигруппу (а) или диметиламиногруппу (б).

Соединения обладают противоопухолевым и цитостатическим действием.

Соединения формулы общей формулы 1 представляют собой устойчивые кристаллические вещества желтого цвета, слабо растворимые в спиртах эфира, бензоле, толуоле, этилацетате, ацетоне, нерастворимые в воде, т.пл. 155-171° С.

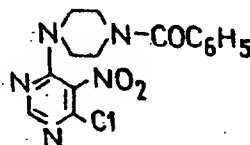
Способ получения заявляемых соединений основан на известной реакции алкилирования производных 5-амино-6-меркаптопиримидина в присутствии щелочи.

Соединения общей формулы 1 получают взаимодействием соответствующего производного 5-амино-6-меркаптопиримидина общей формулы 2



где R имеет указанные значения, с 4-бензоилпиперазино-5-нитро-6-хлорпиримидином формулы 3

\$\$\$



в среде низшего спирта в присутствии эквивалентного количества щелочи при комнатной температуре.

Пример 1. Получение 4-метокси-5-амино-6-(4'-бензоилпиперазино-5'-нитропиримидил-6')тиопиримидина (1а).

К смеси 2,2 г (6,2 ммоль) 4-бензоилпиперазино-5-нитро-6-хлорпиримидина в 30 мл метанола прибавляют раствор 1 г (6,2 ммоль) 4-метокси-5-амино-6-меркаптопиримидина в 15 мл метанола, содержащего 0,35 г (6,2 ммоль) едкого кали. Смесь перемешивают 3 ч, выпавший осадок отфильтровывают и промывают водой.

Получают 2,85 г (96%) 4-метокси-5-амино-6-(4'-бензоилпиперазино-5'-нитропиримидил-6')тиопиримидина в виде желтого кристаллического порошка, т.пл. 169-171° С (из этанола).

Найдено, %: С 51,42; Н 4,9; N 24,31; S 6,53.

C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>8</sub>O<sub>4</sub>S.

Вычислено, %: С 51,27; Н 4,30; N 23,9; S 6,88.

ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3320, 3460 (NH<sub>2</sub>).

Пример 2. Получение 4-диметиламино-5-амино-6-(4'-бензоилпиперазино-5'-нитропиримидил-6')тиопиримидина (1б).

В условиях примера 1 из 0,97 г (5,7 ммоль) 4-диметиламино-5-амино-6-меркаптопиримидина и 1,99 г (5,7 ммоль) 4-бензоилпиперазино-5-нитро-6-хлорпиримидина получают 2,34 г (85%) 4-диметиламино-5-амино-6-(4'-бензоилпиперазино-5'-нитропиримидил-6')тиопиримидина в виде желтого кристаллического порошка, т.пл. 155-157° С (из этилацетата).

Найдено, %: С 52,16; Н 4,59; N 25,96; S 6,37.

C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>9</sub>O<sub>3</sub>S.

Вычислено, %: С 52,3; Н 4,81; N 26,08; S 6,6.

ИК-спектр,  $\nu, \text{см}^{-1}$ : 3200, 3280, 3390 ( $\text{NH}_2$ ).

Исследование биологической активности.

Цитостатическое действие заявленных соединений изучали *in vitro* в первичных культурах нормальной (сердце куриного эмбриона) и опухолевой (саркома 45) тканей. Оценку действия соединений производили после 72- или 96-и часовой инкубации с веществом при  $37^\circ \text{C}$ . Индекс торможения роста культур вычислен по известной методике.

Сравнительные данные исследования цитостатического действия предлагаемых и известных соединений представлены в табл.1.

Как видно из экспериментальных данных, представленных в табл.1, соединения 1a и 1b, соединения 1a и 1b в концентрации  $1 \cdot 10^{-3}$  и  $5 \cdot 10^{-4}$  мг/мл подавляют рост нормальной ткани на 80–100%, а опухолевой – на 100%, в концентрации  $1 \cdot 10^{-4}$  мг/мл они вызывают умеренное торможение только опухолевой ткани, в то время как известные соединения А и Б оказывают цитостатическое действие на рост нормальной и опухолевой тканей лишь в высокой концентрации.

Таким образом, цитостатическое действие заявляемых соединений значительно выше, чем у известных структурных аналогов А и Б, и, кроме того, соединения 1a и 1b

обладают некоторой избирательностью действия на опухолевую ткань.

Противоопухолевую активность соединений общей формулы 1 изучали в опытах *in vivo* на 316 крысах и мышах с пересаживаемыми опухолями: с саркомой Иенсена, саркомой М-1 крыс и саркомой 180 мышей.

Для сравнительной оценки изменения веса опухоли (Т, %) животных леченной группы по сравнению с контрольной заявляемые соединения вводили *per os* в виде суспензии в подсолнечном масле 1 раз в день в течение 8 дней.

Сравнительные результаты исследования противоопухолевой активности и токсичности предлагаемых и известных соединений приведены в табл.2.

Как видно из табл.2, соединения 1a и 1b в терапевтической дозе тормозят рост саркомы М-1 на 38–65%, а соединение 1a тормозит рост саркомы 180 на 25%. Что касается структурных аналогов – соединений А и Б, – то при исследовании в тех же условиях у них противоопухолевая активность не обнаружена.

Оценка токсического действия соединений общей формулы 1.

Как видно из данных табл.2, заявляемые соединения не токсичны. Летальная доза, вызывающая гибель 100% животных ( $\text{LD}_{100}$ ), при однократном введении  $> 500$  мг/кг.

(56) Авторское свидетельство СССР № 550829, кл. С 07 D 513/14, 1976.

35

Таблица 1

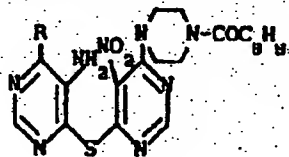
Соединение	Торможение роста культур сердца куриного эмбриона (Н) и саркомы 45 (О)			
	Культура	Концентрация, мг/мл		
		$1 \cdot 10^{-3}$	$5 \cdot 10^{-4}$	$1 \cdot 10^{-4}$
1a	Н	100	80	0
	О	100	100	45
1b	Н	100	90	0
	О	100	100	30
Соединение А (известное)	Н	51	0	0
	О	50	0	0
Соединение Б (известное)	Н	100	0	0
	О	100	0	0

Таблица 2

Соединение	Путь введения	Число введений	Крысы		Мыши		ЛД <sub>100</sub> при однократном введении мышам, мг/кг
			Разовая доза (терапевтическая), мг/кг	Саркома М-1, Т. %	Разовая доза (терапевтическая), мг/кг	Саркома 180, Т. %	
1a	per os	8	100	58	250	25	>500
16	то же	8	100	65	250	0	>500
A (известное)	..	8	100	0	250	0	>500
Б (известное)	..	8	100	0	250	0	>500

## Формула изобретения

S-Производные 5-амино-6-меркптопиримидина общей формулы



где R - метокси-, диметиламиногруппа, обладающие противоопухолевым и цитостатическим действием.

Редактор О. Юркова

Составитель А. Соколова  
Техред М. Моргентал

Корректор С. Патрушева

Заказ 3331

Тираж  
НПО "Поиск" Роспатента

Подписное

113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., 4/5

Производственно-издательский комбинат "Патент", г. Ужгород, ул. Гагарина, 101